

もやもや病成人出血発症例の治療方針に関する研究

国立循環器病研究センター脳神経外科¹
京都大学大学院医学研究科脳神経外科²
高橋 淳¹、舟木健史²、宮本 享²

研究要旨

出血型もやもや病に関する RCT である JAM trial では、後方出血群の再出血率が極めて高く、直接バイパスがこの後方出血群の再出血率を有意に低減していることが示された。これを踏まえハイリスクの後方出血に関与する血管造影上の因子について JAM Trial 症例の解析を行った。Choroidal anastomosis の発達と PCA involvement が後方出血の発生と有意に関連しており、出血型もやもや病の出血源としての choroidal artery の重要性が強く示唆された。

A. 背景

JAM Trial は、出血型もやもや病に対する直接バイパス術の再出血予防効果を検証する多施設共同 randomized controlled trial として実施された（2001～2013 年）。登録基準を満たす 80 例が内科治療群および外科治療群に割付けられ、5 年間観察された。統計学的に境界域ではあるものの、全有害事象（primary endpoint）、再出血発作（secondary endpoint）いずれにおいても、直接バイパスの再出血予防効果が強く示唆された⁽¹⁾。

JAM Trial では出血部位の偏りを排除する目的で、①前方出血群、②後方出血群の各々において内科治療－外科治療への無作為割付けを採用した（stratified randomization）。①、②の各群を解析すると、①では内科治療、外科治療ともにその後の再出血率は低値で両者に有意差はなく、②においてバイパス手術が有意に全有害事象（ $p=0.001$ ）および再出血（ $p<0.001$ ）を低減していた⁽²⁾。内科治療群（≒自然予後）における再出血率は①2.0%/y に対し②では 17.1%/y と有意に高値であった（ $P=0.001$ ）。すなわち後方出血がハイリスクであり、バイパス手術がこのリスクを低減してい

ることが明らかとなった。

B. 研究目的

高い再出血リスクを有する後方出血の発生と、脳血管造影における異常側副血行路の形態との関連を明らかにすること

C. 研究方法

JAM Trial 登録 80 例のうち出血部位の左右判定が困難な 5 例を除く、75 例の出血側 75 半球を対象とした。まず、異常側副血行路の形態について 3 つの subtype を定義した

- ① Lenticulostriate anastomosis
- ② Thalamic anastomosis,
- ③ Choroidal anastomosis

JAM Trial 登録時脳血管造影画像における異常側副血行路の subtype の発達の有無を、症例転機を blind にした状態で複数の画像判定委員が協議・判定した。出血側半球における側副血行路ならびに後大脳動脈閉塞病変の有無と、出血部位（前方出血か後方出血か）との関連性について解析を行った。さらに、側副血行路形態と、より詳細な出血ポイントとの関連を検討した。

●出血部位の定義 (JAM Trial 登録時の判定に従う)

【前方出血群】

被殻、尾状核、前頭葉、側頭葉前半部、側脳室前半の subependymal area、脳梁前半部

【後方出血群】

視床、側頭葉後半部、頭頂葉、後頭葉、側脳室後半 (atrium 含む) の subependymal area、脳梁後半部

●側副血行路 subtype の判定基準 (図 1)

【Lenticulostriate anastomosis】

LSA が著明に拡張し、側面像で pericallosal artery のレベルを超えて上方まで伸びるもの (LSA と髄質動脈間の吻合路発達)

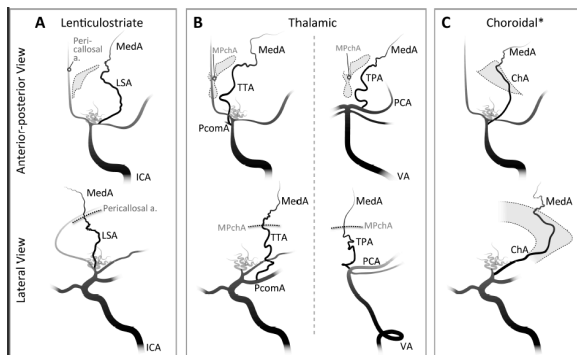
【Thalamic anastomosis】

PcomA からの thalamotuberal artery または PCA からの thalamoperforating artery が著明に拡張し、側面像で medial posterior choroidal artery のレベルを超えて上方まで伸びるもの (視床穿通枝と髄質動脈または insular artery との間の吻合路発達)

【Choroidal anastomosis】

Anterior choroidal artery または lateral posterior choroidal artery が著明に拡張し、側面像において急激に方向を変え髄質動脈と吻合する、あるいは側脳室の atrium を超えて体部まで伸びるもの。Medial posterior choroidal artery が脳梁を貫通して pericallosal artery と吻合するもの。

図 1 側副血行路の subtype



●PCA involvement の判定基準

P1~P3 部における閉塞または 50%以上狭窄を呈し、皮質枝の描出不良を示すもの

D. 研究結果 (3)

(1) 側副路 subtype と出血部位の関係

出血側 75 半球における側副血行路 subtype の存在、および PCA involvement の有無に関する判定は以下のごとくであった。

Lenticulostriate anastomosis : 21 (28.0%)

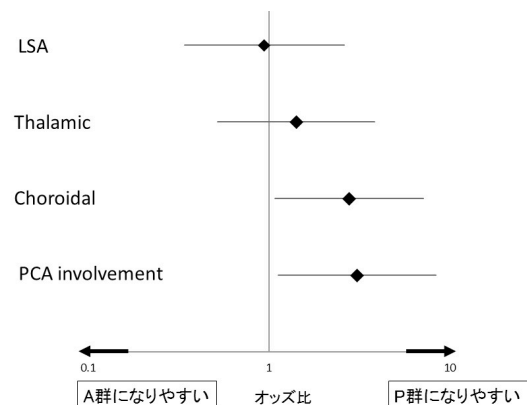
Thalamic anastomosis: 22 (29.3%)

Choroidal anastomosis: 35 (46.7%)

PCA involvement: 24 (32%)

Choroidal anastomosis の存在は後方出血に有意に関連し (OR, 2.77 [95% CI, 1.08-7.10]; $p = 0.034$)、多変量解析においても同様であった (OR, 2.66 [95% CI, 1.00-7.07]; $p = 0.049$)。Thalamic anastomosis は後方出血に関連する傾向を示したが、有意ではなかった (OR, 1.41 [95% CI, 0.52 - 3.82])。Lenticulostriate anastomosis と後方出血との関連はみられなかった (OR, 0.94; 95% CI, 0.34-2.59)。また、PCA involvement は単変量、多変量解析ともに後方出血との有意な関連を示した (単変量: OR, 3.06 [95% CI, 1.12-8.36]、多変量: OR, 2.92 [95% CI, 1.01-8.46], $p = 0.049$)

図 2. 各異常側副路と出血部位との関係



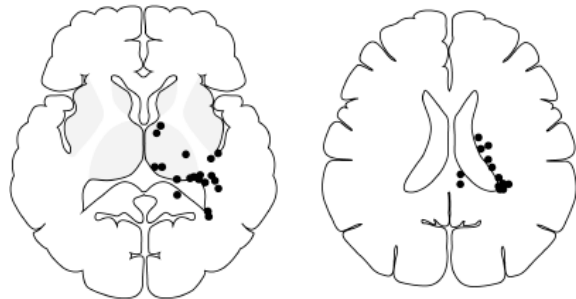
(2) 出血点の topographical analysis

画像判定委員会において、初回出血時の頭部 CT 等から、初回出血点の位置推定が行われた。P 群では、出血点の多くが側脳室三角部・体部

後方の上衣下、すなわち脈絡叢動脈の灌流域に集中していた。

図 5. P 群における初回出血点

(全て左側にプロット)



E. 考察

出血型もやもや病のうち、再出血の点でハイリスクである後方出血例には choroidal anastomosis の発達が関与しており、これが出血源となっている可能性がある。また PCA involvement も後方出血の独立予測因子であり、後方における虚血が choroidal artery や thalamoperforator からの側副路発達、血行力学的負荷につながっている可能性がある。

予後不良とされる後方出血群は、同じもやもや病でも前方出血群と異なる血管構築を有する。現在、JAM Trial 登録例と登録施設からの虚血症例との血管撮影所見の比較を行う case-control study や、非手術群による retrospective cohort study など、出血の機序解明や再出血予測に関する更なる研究を行っている。

F. 文献

(1) Miyamoto S, Yoshimoto T, Hashimoto N, Okada Y, Tsuji I, Tominaga T, Nakagawara J, Takahashi JC; JAM Trial Investigators. Effects of extracranial-intracranial bypass for patients with hemorrhagic moyamoya disease: results of the Japan Adult Moyamoya Trial. Stroke. 2014 May;45(5):1415-21

(2) Takahashi JC, Funaki T, Houkin K, Inoue T, Ogasawara K, Nakagawara J, Kuroda S, Yamada K, Miyamoto S; JAM Trial Investigators.

Significance of the Hemorrhagic Site for Recurrent Bleeding: Prespecified Analysis in the Japan Adult Moyamoya Trial. Stroke. 2016 Jan;47(1):37-43

(3) Funaki T, Takahashi JC, Houkin K, Kuroda S, Takeuchi S, Fujimura M, Tomata Y, Miyamoto S*, on behalf of the JAM Trial Investigators. Angiographic Features of Hemorrhagic Moyamoya Disease with High Recurrence Risk: A Supplementary Analysis of the Japan Adult Moyamoya Trial J Neurosurg. (in Press)

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

[JAM Trial 症例登録 22 施設]

中村記念病院、北海道大学医学部附属病院、札幌医科大学医学部附属病院、東北大学医学部附属病院、長岡中央総合病院、岩手医科大学付属病院、秋田県立脳血管研究センター、東京女子医科大学病院、北里大学病院、千葉大学医学部附属病院、群馬大学医学部附属病院、名古屋市立大学医学部附属病院、岐阜大学医学部付属病院、京都大学医学部附属病院、奈良県立医科大学付属病院、天理よろず相談所病院、国立循環器病センター、徳島大学医学部付属病院、中国労災病院、倉敷中央病院、国立病院九州医療センター、長崎大学医学部附属病院